

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁

公開特許公報

(2,000円)

特許登録(4)

昭和48年11月2日

特許庁長官 聞

4 発明の名称
チタンサクサンヒドロタイ セイクカウ
置換酢酸導体の製造法

2 発明者

オカサカセヒガヌミヨシユゴトチヨウ
大阪府大阪市東住吉区福里町1103

前田 量三 (はか/名)

3 特許出願人 郵便番号 533
オカサカセヒガヌミヨシユゴトチヨウ
大阪府大阪市東住吉区福里町1103

1973 横野製薬株式会社

代表者 吉岡二郎

4 代理人 郵便番号 533
大阪市福島区鶯洲上2丁目47番地
横野製薬株式会社特許部(電話06-438-3841)

弁護士 47031 岩崎光

5添付書類の目録

(1) 明細書 方式審査
(2) 委任状
(3) 願書副本 / 通 48-125187

11特開昭 50-76072

12公開日 昭50(1975) 6.21

13特願昭 48-125187

14出願日 昭48(1973) 11.7

審査請求 未請求 (全7頁)

序内整理番号 7043 44

7306 44

6855 44

6855 44

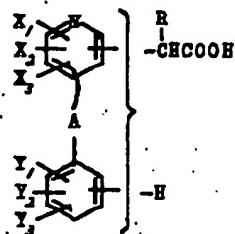
15日本分類

C07D 213/62
C07D 213/81
C07D 213/84
C07D 215/20
C07D 217/240

A61K 31/44
A61K 31/47

Rは水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の—CH₂基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよい。)で示される化合物をカルボキシル化反応に付して

一般式



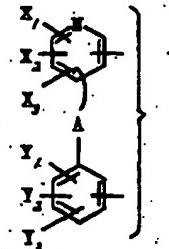
明細書

4 発明の名称

置換酢酸導体の製造法

2 特許請求の範囲

一般式



[式中、X₁、X₂、X₃、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、ジアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してビリシン環あるいはベンゼン環に結合する脂環あるいはベンゼン環を形成してもよく、又はハロゲンを表わし、Aは水素あるいは酸素を表わし。]

[式中、X₁、X₂、X₃、Y₁、Y₂、Y₃、AおよびRは前記と同意義を表わす。]

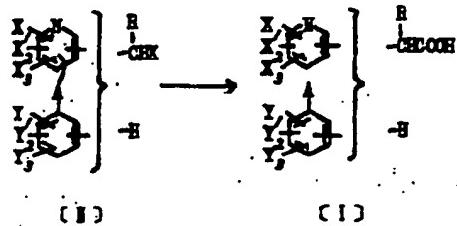
で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸導体の製造法。

3 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸導体の製造法に関するものである。詳しくは優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な置換酢酸導体の製造法に

に関する。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



[式中、 X_1, X_2, X_3, Y_1, Y_2 および R はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基あるいはハロゲンを表わし。これらの置換基のうちの任意の 2 置換基が結合してビリクン環あるいはベンゼン環に結合する置換あるいはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 Y は酸素あるいは硫黄をあらわし。 R は水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし、上記一般式-CH₂-で表わされる置換基は 2 個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在し

てもよい。]

本発明方法は一般式(I)で示されるハロゲンアルキル誘導体をカルボキシル化反応に付して一般式(II)で示される対応する置換酢酸誘導体を得ることを目的とする。

本発明方法の原料化合物(I)は対応するアルコール化合物をハロゲン化水素酸、ハロゲン化チオニルあるいはハロゲン化リンによって常法通りハロゲン化することにより得られる。

この原料化合物(I)は一般式において示されるごとくアルキル基(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブロキシ)、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ)、トリフルオロメチル基あるいはハロゲン(例えば、塩素、臭素)か

ら選ばれる同一または相異なる 1 ~ 3 個の置換基によって各々ベンゼン環およびビリクン環が置換されていてもよい有機ハロゲン化合物である。

本発明方法の実施においては通常ベンジル型ハロゲン化物に対して用いられるすべてのカルボキシル化方法を用い得るが、その 2、3 を例示すると次のとおりである。

まず一例としてはハロゲンアルキル誘導体(I)のハロゲン原子をシアノ基に置換する。この反応は不活性溶媒(例えば、ビリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、水、メタノール、エタノール)中シアノ化試剤(例えば、シアノ化第一銅、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、ベンジルトリメチルアンモニウムシアナイト)を使用して通常加熱下に実施される。なお、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素-ヨウ化カリウムを加えて反応の促進を図つてもよい。次いで得られたシアノアルキル誘導体のシアノ基をカルボキシル基に変換するため加水分解に付す。この加水分解は常法に従つて行え

ばよく、酸性条件下あるいは塩基性条件下のいずれでおこなつてもよい。酸としては硫酸、硫酸、硝酸、またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などとの混合物を用いることができ、塩基としては水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ、水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。

さらに他の方法としてはグリニヤール試薬をカルボキシル化する方法がある。すなわち、ハロゲン化アルキル誘導体(I)に常法どおり金属マグネシウムを反応させてグリニヤール試薬をつくり、これに冷却下二酸化炭素を導入するかまたは固体炭酸と反応させ次いで加水分解に付すことにより目的とする置換酢酸誘導体が得られる。グリニヤール試薬の收率向上の為空素気流中で反応を行うこと、ヨウドあるいは臭化エチルなどの添加剤を加えること、その他通常のグリニヤール試薬によるカルボキシ酸合成の反応条件は本発明方法実施の際にも同様に用い得る。

また、アルカリ金属化合物と炭酸によるカルボ

ン酸の合成法も利用できる。一般にはハロゲノアルキル誘導体〔I〕にブチルリチウムを反応させてリチウム化合物とした後これに二酸化炭素を導入することにより目的化合物〔I〕を得る。この方法においてブチルリチウムの代りにプロムベンゼンとリチウムまたは砂状ナトリウムアマルガムを用い得ること、二酸化炭素の代りに固体炭酸を用い得ことなども通常のアルカリ金属化合物によるカルボン酸の合成と同様である。

なおこれらのカルボキシル化反応中に変化を受けるピリジン環あるいはベンゼン環上の置換基はカルボキシル化反応前に適当な保護基で保護しておき反応終了後保護基をはずすこと、あるいは反応中に加水分解等の変化を受けた置換基を反応終了後再び修飾して他の置換基にもどすことなども必要に応じて考慮されてよい。

本発明方法においては上記されたカルボキシル化反応に限定されるものでなく、一般式〔I〕で示される化合物をカルボキシル化して置換酢酸誘導体〔I〕にする方法をすべて包含するものであ

る。かくして得られた置換酢酸誘導体〔I〕はさらに分離、精製あるいは製剤化の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウム）、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体〔I〕およびその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の態様を示す。

実施例1

2-フェノキシ-3-クロロメチルピリジン-1-ヨクタナをジメチルスルホキシド40mLに溶解し、50℃でかきまぜながらシアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液（46g/45mL）を加え30分間反応させる。冷却後冰水を加え、エーテルで抽出し抽出液を水洗後炭酸カリウムで乾燥しエーテルを留去すると油状残渣（ユクリ）を

得る。アルミニカラムクロマトに付し、50%ベニゼン/ヘキサン溶出部よりノルマタの2-フェノキシ-3-ピリジンアセトニトリルを得る。

$\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{OCO}} \text{cm}^{-1}$ 2240.

本品2.0gに20%水酸化カリウム水溶液10mLおよびエタノール10mLを加え水浴上で1時間温育する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄後活性炭で処理する。次いで塩酸でPHを調整し塩化ナトリウムで飽和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると2-フェノキシ-3-ピリジル酢酸ヨクタナを得る。エーテル/ヘキサンより再結晶するとモルタルを示す。 $\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{OCO}} \text{cm}^{-1}$ 2500, 1910, 1730.

実施例2

2-フェノキシ-3-（ローハイドロキシエチル）ピリジンヨクタナを四塩化炭素20mLに溶解し-2~0℃で三臭化リンの四塩化炭素溶液（2.1g/5mL）に20分を要して滴下した後さらにつ

2.0分間同温度で反応させ、次いで室温で一夜放置する。反応液を氷水中に投入し希炭酸ナトリウム水溶液で中和した後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後クロロホルムを留去し油状残渣として2-フェノキシ-3-（ローハイドロキシエチル）ピリジンヨクタナを得る。本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.3gを新らたに調製したテトラヒドロフラン10mLに溶解し、窒素気流中かきまぜながら-30℃でブチルリチウム（1.46mmol）3.3mLを加え10分間反応させた後、乾燥炭酸ガスを2時間半導入する。冷却下に塩酸を加え複合体を分解した後テトラヒドロフランを留去し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、残渣に希炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解しクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。活性炭で処理後酢酸々性とエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去する。酢酸エチルより再結晶し-135~-135℃の2-（2-フェノキシ-3-ピリジル）プロピオ

特開昭50-78072(4)

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\text{mp} / 30 \sim 34$ °Cの α -（ α -ブチルキシ-3-ビリジル）プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\text{mp} / 35 \sim 38$ °Cの結晶を得る。

実施例4

金属マグネシウム 4.52g を窒素気流中かきまぜながらテトラヒドロフラン 20ml に懸濁し、臭化エチル 0.2ml を加える。この反応液に α -フェノキシ-3-（ α -ブロモエチル）ビリジン 1.48g と臭化エチルのテトラヒドロフラン溶液（ $0.2\text{ml}/1.5\text{ml}$ ）を 15 分を要して滴下し、次いで 1 時間還流する。さらに若干のマグネシウム残渣を認めるので臭化エチル 0.2ml を加え 30 分還流する。次いで -15 °Cに冷却して乾燥炭酸ガスを 3 時間導入する。 10 %塩酸で複合体を分解し減圧でテトラヒドロフランを留去し残渣をエーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後エーテルを留去し残渣を希鹽酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルム次いでエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸で逆々に調整後エーテルで抽出。抽出液を水

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\text{mp} / 30 \sim 34$ °Cの α -（ α -ブチルキシ-3-ビリジル）プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\text{mp} / 35 \sim 38$ °Cの結晶を得る。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4} \text{cm}^{-1} 2250$

本品は精製することなく次工程に用いる。

本品 1.2g を 20ml 水酸化カリウム水溶液 60 mlおよびエタノール 60ml の混液に溶解し、 6 時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後富炭酸ナトリウムでアルカリ性としてクロロホルムおよびエーテルで洗浄

後活性炭で処理する。塩酸で逆々に調整し析出する沈澱を汎取、水洗、乾燥すると $\text{mp} / 31 \sim 34$ °Cの α -（ α -フェノキシ-3-ビリジル）プロピオニン酸を得る。酢酸エチルより再結晶すると、 $\text{mp} / 35 \sim 38$ °Cの結晶を得る。

実施例5

実施例1と同様に反応を行い、 α -（ α -クロロメチルフェノキシ）ビリジンから α -（ α -ビリクルオキシ）フェニル酢酸、 $\text{mp} / 70 \sim 71$ °Cを得る。

実施例6-7-5

実施例1と同様に反応を行い、下記の化合物を得る。なお下記表中で用いられる略号は下記の意味を表す。

Me: メチル基

Met: メトキシ基

Bt: エチル基

Iso-Bt: イソブチル基

Ac: アセチル基

An: アニリノ基

Ca: カルシウム基

Al: アルミニウム複合体

d: 分解点



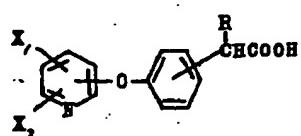
実験番号	-CH ₂ OH	R	-A-	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	T _g (°C)
4	4	H	2-0	H	H	H	H	93~94
7	4	H	2-0	H	H	H	H	132~133
4	4	Me	2-0	H	H	H	H	119~120
9	4	Me	2-0	H	H	H	H	95~99
10	4	H	2-0	H	H	3-CJ	H	123~124
11	4	H	2-0	H	H	3-CJ	H	133~136
12	4	Me	2-0	H	H	2-CJ	H	102.5~102.9
13	5	Me	2-0	H	H	3-CJ	H	84~85
14	3	Me	3-0	H	H	4-CJ	H	110~111
15	3	Me	2-0	H	H	H	H	94~95
16	3	Me	4-0	H	H	H	H	92~93
17	3	Me	4-0	H	H	4-CJ	H	114~115
18	2	Me	6-0	H	H	H	H	Cd / 3.5~3.6
19	2	Me	4-0	H	H	4-CJ	H	Cd / 9.0~9.1
20	4	Me	3-8	H	H	4-CJ	H	55~55
21	4	Me	2-0	H	H	4-CJ	H	129~130
22	4	Me	2-0	H	H	4-CJ	H	101~102
23	3	Me	4-8	H	H	H	H	143~145
25	3	Me	4-0	H	H	4-CJ	H	95~97
26	4	Me	3-8	H	H	4-CJ	H	Cd / 4.0~4.1
27	3	Me	6-0	H	H	4-CJ	H	133~135
28	3	Ht	2-0	H	H	4-CJ	H	9.3~9.3
29	3	H	4-0	H	H	4-CJ	H	114~117
30	4	Me	4-0	H	H	3-CJ	H	106~107
31	3	Me	2-0	H	H	4-CJ	H	10.5~10.6
32	4	Me	6-8	H	H	3-CJ	H	159~156
33	3	Me	2-0	H	H	4-CJ	H	Cd / 1.53~1.57
34	4	Me	6-8	H	H	4-CJ	H	160~162 (350)
35	4	Me	2-0	H	H	4-CJ	H	160~162 (350)

実験例	R	-CHCOOH	R'-A-	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃	$\eta^{\circ}(O)$		
6.5	3	1b	4-0	H	H	3-1b	4-1b	5-1b	7.5P~15.6			
6.9	3	1b	4-0	H	H	2-1b	4-1b	6-1b	7.3P~13.6			
7.0	3	1b	4-0	H	H	3b-(CH ₂) ₄ -	H	H	Cs / 6.9d			
7.1				1b	2-0	H	2-1b	3-1b	5-1b	7.2P~12.6d		
7.2				1b	2-0	H	H	3-1b	6-1b	5-1b	7.26~12.7d	
7.3	3	1b	4-0	H	H	2.9-(OH ₂) ₄ -	H	H	Cs / 6.9~14.4d			
7.4	3	1b	4-0	H	H	3-1b	4-1b	5-1b	7.2D~12.4J			
7.5	3	1b	4-0	H	H	2.3-ベンジ	H	H	7.3J~13.2			
7.6	3	1b	4-0	4-Me	5-Me	H	H	H	Cs.2 / 6~3.7			
7.7	4	1b	2-0	4,6-ベンジ	H	H	H	H	7.4P~16.5			
7.8	3	1b	6-0	4,5-ベンジ	H	H	H	H	7.23~12.3			
7.9	3	1b	6-0	4,5-(CH ₂) ₄ -	H	H	H	H	7.5J~15.2			
8.0	3	1b	6-0	H	H	3b-(CH ₂) ₄ -	H	H	7.21.9~12.3			
8.1	3	1b	6-0	H	H	3-Me	H	H	6.9J~9.5			
8.2	3	1b	6-0	2-Me	4-Me	H	H	H	Cs.2 / 5d			

※' : 4-NHCOOr

※² : 4-NHCOAn

(以下余白)



通じ、2-(6-(2-ピリジルオキシ)-2-ナフチル)プロピオン酸を得る。 $\eta^{\circ} / 19.7 \sim 19.8$

C.

特許出願人 植野義興株式会社

代理人 弁理士 岩崎光雄

実験例	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	-CHCOOH の位置	R	$\eta^{\circ}(O)$
8.3	H	H	2	3	Me	7.6~7.7
8.4	H	H	2	3	H	11.0~11.1
8.5	H	H	2	3	Me	12.9~13.0
8.6	2-CH ₃	H	2	4	Me	19.8~20.0
8.7	3-COOEt	H	2	4	Me	31.1~31.2
8.8	H	H	3	4	Me	13.0~13.1
8.9	H	H	4	5	Me	18.0~18.1
9.0	2b-(CH ₂) ₄ -	2	4	5	Me	16.6~16.7
9.1	3-ベンジ	2	4	5	Me	14.9~15.7
9.2	3-Me	4-Me	2	4	Me	15.6~15.6
9.3	4-Me	3-Me	2	4	Me	14.2~14.3
9.4	4-Me	H	2	4	Me	12.3~12.4
9.5	4-Me	H	2	4	Me	27.3~27.5

実験例 9.6

2-(a-ブロモエチル)-6-(2-ピリジ

ルオキシ)ナフタリンを実験例1と同様に反応す

特開昭50-76072(7)

4前記以外の発明者

ケンクダレ ヒガシガタナヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町5番の55
ヒロセ カツミ
広瀬勝己

手 補 正 書

〔意見書に代えモ→〕

テ字削除

昭和48年1月6日

特許庁長官 総

4事件の表示 昭和48年特許願第123157号

2発明の名称

置換酢酸樹脂体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4代理人

住所 大阪市福島区荒洲上2丁目47番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光男

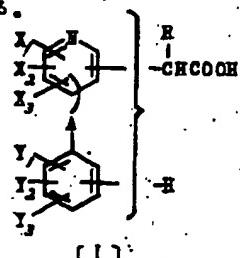
5拒絶理由通知の日付 昭和一年一月一日 発送日未定 行削除

1補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の部

2補正の内容

(1)明細書第3頁の化学構造式(1)を下記のように訂正する。



それは^ノ水和物であり、実施例2・3では^ノ水和物、
実施例3・6おより3・9では^ノ水和物、実施例6・3、
7・0、7・3、7・7おより3・3では^ノ水和物、
実施例1・8、1・9、3・3、3・7、6・1おより6・2では^ノ
水和物であり、実施例3・6おより3・8では^ノ
水和物である。」

明細書第17頁の表の下に下記の文を挿入する。

「注：実施例9・5のカルシウム塩は^ノ水和物である。」

以 上

(明細書第13頁下から6行目の「表わす。」を
「表わし、-A-側において例えばヨ-ロはピリシン
環の3位がエーテル結合をしていることを表わし、
X₁、X₂、Y₁、Y₂およびY₃の各々の側において例え
ばR-CIは母核の4位をクロルが置換しているこ
とを表わす。以下の実施例においても同様である。」
に訂正する。

明細書第16頁末行の次に下記の文を追加する。

「注：上表におけるカルシウム塩は実施例9・5の

昭 55 6.14 発行

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和48年特許願第125187号(特開昭
50-76072号 昭和50年6月21日
発行公開特許公報 50-761号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int.CP.	識別 記号	府内整理番号
C07D213/81		7138 4c
213/84		7138 4c
215/20		7306 4c
217/24		7306 4c
II A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

手 続 补 正 書

+審査書に代えて→



昭和55年 6月12日



特許庁長官 謹

1.事件の表示 昭和48年特許願第125187号

2.発明の名称

置換基導体の製造法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人

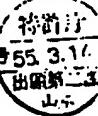
住所 大阪市福島区船洲5丁目12番4号 55.3.17

塩野義製薬株式会社特許部 出頭第三五

(電話 06-458-5861)

氏名 弁理士(6203) 岩崎光

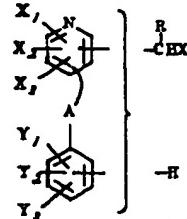
5.拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(実施日)



(別紙)

2.特許請求の範囲

一般式



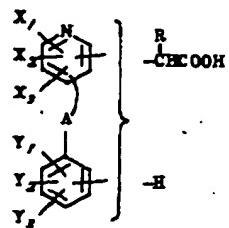
[式中、X₁、X₂、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ
水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシル
基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シア
ノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、
トリフルオロメチル基、またはハロゲンを表わし。
これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合し
てピリジン環またはベンゼン環に結合する構造を
またはベンゼン環を形成してもよく。Xはハロゲン
を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水
素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一

以 上

昭 55 6.14

式中の $-CHX$ 基は 2 個の置換基により形成された
ベンゼン環上に存在してもよい。)

で示される化合物をカルボキシル化反応に付して
一般式



(式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 A および R は
前記と同意味を表わす。)

で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢
酸誘導体の製造法。

(以上)